

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-501923

(43) 公表日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 487/04	1 4 3	C 0 7 D 487/04	1 4 3
A 6 1 K 31/505	ABN	A 6 1 K 31/505	ABN
	ABU		ABU

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願平8-527681  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 3月5日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 9月1日  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 6 / 0 2 9 7 1  
(87) 国際公開番号 W O 9 6 / 2 8 4 2 9  
(87) 国際公開日 平成8年(1996) 9月19日  
(31) 優先権主張番号 0 8 / 4 0 2 . 2 6 8  
(32) 優先日 1995年3月10日  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)  
(81) 指定国 E P (A T, B E, C H, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), A U, C A, C N, C Z, H U, J P, K R, M X, N O, N Z, P L, R U

(71) 出願人 サノフィ ファーマシューティカルズ, インコーポレイティド  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 10016, ニューヨーク, パーク アベニュー 90  
(72) 発明者 ベイコン, エドワード アール  
アメリカ合衆国, ペンシルバニア 19403, オーデュボン, スカイライン サークル 1006  
(72) 発明者 ドーム, ソル ジェイ.  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 12208, アルバニー, ウェスト ローレンス ストリート 468  
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

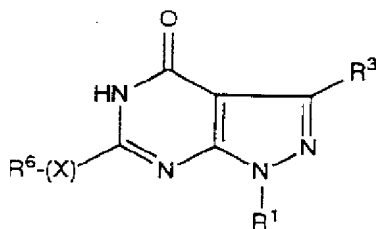
(54) 【発明の名称】 6-置換ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン並びにそれらを含有する組成物および使用方法

(57) 【要約】

6-置換ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、それらを含有する医薬組成物、並びにそれらを使って a) c-GMP -ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法、b) 心不全および/または高血圧を治療する方法、c) ニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法、および d) 狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法。

## 【特許請求の範囲】

1. 下式：



(上式中、

$R^1$ はtert-ブチルまたはシクロペンチルであり；

$R^3$ はメチル、エチルまたはフェニルメチルであり；

Xは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-NH-$ であり；そして

$R^6$ はフェニルであるか；または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ低級アルコキシ、4-モルホリニル-低級アルコキシ、5-テトラゾリル-低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル-フェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個～3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが $-CH_2-$ である時には $R^6$ は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-低級アルキル-2-、3-、4-もしくは5-ピロリル、1-ピラゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、任意の利用可能な炭素原子上で低級アルキルにより置換された3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-チエニル、また

は3-チエニルである)

により表される化合物；または医薬上許容されるその酸付加塩および／または水和物。

2.  $R^6$ がフェニルであるか；または低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキ

シ低級アルコキシ、4-モルホリニル-低級アルコキシ、5-テトラゾリル-低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル-フェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個~3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが-CH<sub>2</sub>-である時にはR<sup>6</sup>は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-低級アルキル-2-ピロリル、1-ピラゾリル、任意の利用可能な炭素原子上で低級アルキルにより置換された4-イソキサゾリル、2-チエニル、または3-チエニルである、請求項1に記載の化合物。

3. R<sup>6</sup>がフェニルであるか；またはメトキシ、ヒドロキシ、カルボキシメトキシ、2-(4-モルホリニル)エトキシ、1-(5-テトラゾリル)メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノメチルフェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個~3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが-CH<sub>2</sub>-である時にはR<sup>6</sup>は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イ

ソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-メチル-2-ピロリル、1-ピラゾリル、3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル、2-チエニル、または3-チエニルである、請求項2に記載の化合物。

4. R<sup>3</sup>がメチルまたはエチルである、請求項3に記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>がシクロペンチルでありそしてR<sup>3</sup>がエチルである、請求項4に記載の化合物。

6. 次の化合物：

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-メトキシフェニルメチル)ピラ

ゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；および

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-アミノフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

から成る群より選ばれる、請求項5に記載の化合物。

7. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項1に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

8. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項2に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

9. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項3に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

10. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項4に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

11. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項5に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

12. 医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に請求項6に記載の化合物を含んで成る医薬組成物。

13. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

14. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項2に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

15. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項3に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

。

16. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項4に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法

。

17. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項5に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法

。

18. 哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす方法であって、有効量の請求項6に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法

。

19. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

20. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、有効量の請求項2に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

21. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方

法であって、有効量の請求項3に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

22. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、有効量の請求項4に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

23. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、有効量の請求項5に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

24. 哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、有効量の請求項6に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

25. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

26. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項2に記載の化合物を前記生物に

投与することを含んで成る方法。

27. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項3に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

28. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項4に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

29. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項5に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

30. ニトレート療法を受けている哺乳生物においてニトレート誘

発耐性を逆転または減少させる方法であって、有効量の請求項6に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

31. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項1に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

32. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項2に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

33. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項3に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

34. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項4に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

35. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項5に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

36. 哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、有効量の請求項6に記載の化合物を前記生物に投与することを含んで成る方法。

## 【発明の詳細な説明】

6-置換ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン

並びにそれらを含む組成物および使用方法

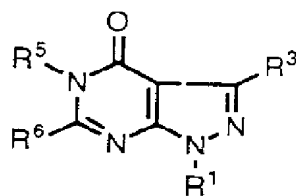
発明の背景

(a) 発明の分野

本発明は、6-置換ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、それらを含む医薬組成物、並びにそれらを使って a) cGMP-ホスホジエステラーゼ阻害を果たす、b) 心不全および／または高血圧を治療する、c) ニトレート誘発耐性を逆転または減少させる、および d) 狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法に関する。

(b) 情報開示説明

1965年1月12日発行のSchmidt 他の米国特許第3,165,520号明細書は、冠状動脈拡張薬として一般式：



(上式中、

R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロゲンアルキルもしくはオキسالアルキル基、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アラルキルもしくはヘテロシクリルアルキル基、または多くても二核のアリールもしくはヘテロシクリル基を表し；

R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を表し；

R<sup>5</sup>は脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、芳香族-脂肪族または

複素環式-脂肪族基を表し；そして

R<sup>6</sup>は脂肪族基または置換されることかあるアラルキルもしくはヘテロシクリルアルキル基を表す)

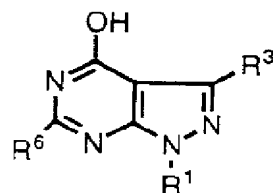
のピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。



その特許明細書は、より具体的には、特に価値あるものとして、 $R^1$ が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、オキサ低級アルキル基、またはハロゲンにより、アルコキシにより、アルキルにより、メチレンジオキシにより、トリフルオロメチルにより、ニトロにより、アミノによりもしくはピリジル基により、単置換、二置換もしくは三置換されることがあるアリール基を表し； $R^3$ が水素原子または低級アルキル基を表し； $R^5$ が低級アルキル基または低級アルキルアミノ基を表し；そして $R^6$ が低級アルキル基またはアラルキル基を表す化合物を開示している。

更に、最終生成物の合成の時の中間体として有用であると述べられている一連の1- $R^1$ -3- $R^3$ -4-ヒドロキシ-6- $R^6$ -ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。その中間体の中でも具体的に開示されているのは、1-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-6-ベンジルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンと1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-m-メトキシベンジルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンである。

1965年10月12日発行のSchmidt 他の米国特許第3,211,731号明細書は、冠状動脈拡張薬として一般式：



(上式中、

$R^1$ は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロゲンアルキルもしくはオキサアルキル基、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アラルキルもしくはヘテロシクリルアルキル基、または多くても二核のアリールもしくはヘテロシクリル基を表し；

$R^3$ は水素または第二には低級アルキル基を表し；そして

$R^6$ は置換されることがあるアラルキルまたはヘテロシクリルアルキル基を表す)

のピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。

その特許明細書は、より具体的には、特に価値あるものとして、 $R^1$ が水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ-低級アルキル基、ハロゲン-低級アルキル基、オキサ-低級アルキル基、またはアリール基を表し； $R^3$ が水素原子または低級アルキル基を表し；そして $R^6$ が置換されたまたは非置換のアラルキル基を表す化合物を開示している。その中でも具体的に開示されている化合物は、1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-(3'-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、1-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-6-ベンジルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-( $\beta$ -フェニルエチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、および1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-(4-アミノベンジル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンである。

1965年10月12日発行のSchmidt 他の米国特許第3,211,732号明細書は、中間体として、1- $R^1$ -3- $R^3$ -6- $R^6$ -4-ヒドロキシピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン

(ここで、

$R^1$ は水素原子、非置換であるかまたはヒドロキシ基によりもし

くは低級アルコキシ基により置換されている低級アルキル基、またはシクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、またはフェニル-低級アルキル基を表し；

$R^3$ は水素原子または低級アルキル基を表し；そして

$R^6$ は非置換であるかまたは置換されているフェニル-低級アルキル基を表す)

を開示している。

具体的に開示されているのは1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-ベンジルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンである。

また、中間体として、1- $R^1$ -3- $R^3$ -6- $R^6$ -4-ヒドロキシピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン

(ここで、

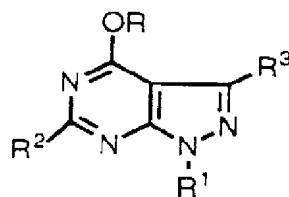
R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルコキシ-低級アルキル基、ヒドロキシ-低級アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、置換されることがあるフェニルまたはフェニル-低級アルキル基を表し；

R<sup>3</sup>は上記に与えた意味を有し；そして

R<sup>6</sup>は置換されることがあるフェニル基を表す）も開示している。

具体的に開示されているのは、1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-フェニルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンである。

1973年5月8日発行のBreuer他の米国特許第3,732,225号明細書は、低血糖薬および抗炎症薬として、下式：

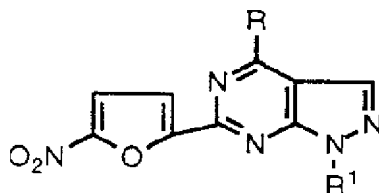


〔上式中、

Rは水素または低級アルキルであり；R<sup>1</sup>は低級アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは置換されたフェニルであり；R<sup>2</sup>はフェニル、置換されたフェニル、またはシクロアルキルであり；R<sup>3</sup>は水素、低級アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは置換されたフェニルである）

のピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。

1967年10月31日発行のBurchの米国特許第3,350,397号明細書は、抗菌剤として、下式：



〔上式中、

Rは、ヒドロキシ、クロロおよび-N(X)(Y)から成る群より選ばれた基を表し、ここでXは水素、(低級)アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、(低

級) アルコキシ (低級) アルキルおよびアミノから成る群より選ばれた基を表し ; Y は水素、ヒドロキシ (低級) アルキル、(低級) アルコキシ (低級) アルキルおよびモルホリノプロピルから成る群より選ばれた基を表し ; X と Y は N と一緒になってピロリジルを表し ; そして R<sup>1</sup> は (低級) アルキルおよびメトキシエチルから成る群より選ばれた基を表す]

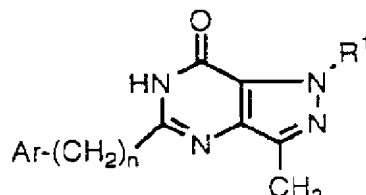
のピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。

その特許明細書は更に、中間体として、4-アミノ-および4-ヒドロキシ-1-R<sup>1</sup>-6-(2-フリル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。中間体の調製並びに最終生成物の調製および生物学的試験は、Burckh により J. Med. Chem. 1968,

11, 79の中に例示されている。

1963年9月25日発行のCIBA LIMITEDへの英国特許第937,722号明細書は、冠状動脈拡張薬として1-イソプロピル-4-ヒドロキシ-6-ベンジルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンを開示している。

1987年5月19日発行のHamiltonの米国特許第4,666,908号明細書は、下式：

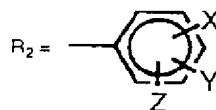


〔上式中、

R<sup>1</sup>は炭素数1～6(1と6を含む；以下同様)の低級アルキル、炭素数1～6の低級アルキレン、炭素数1～6の低級ヒドロキシアルキル、炭素数2～6の低級ヒドロキシアルキレン、炭素数1～6の低級アミノアルキル、炭素数2～6の低級アミノアルキレンであり；

nは0～4であり；そして

ArはR<sub>2</sub>基：



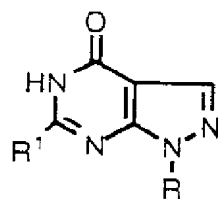
であるかまたは2-, 3-もしくは4-ピリジルであり、ここでX, YおよびZは独立に(1)水素; (2)炭素数1~6の低級アルキル; (3)ハロゲン; (4)ヒドロキシル; (5)炭素数1~6の低級アルコキシ; (6)ニトロ; (7)アミノ; (8)NR'R'' (ここでR'とR''は各々独立に(a)水素または(b)炭素数1~6の低級アルキルであって場合により(i)アミノにより、(ii)モルホリノによりもしくは(iii)炭素数5~7のシクロアルキルにより置換されることがある低級アルキル; (9)スルホニル; または(10)-SO<sub>2</sub>NR'R'' (ここでR'とR''は前に定

義した通りである) ]

のピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンを開示している。

その特許明細書は、より具体的には、より好ましい化合物としてArがR<sub>2</sub>であるものを開示している。それらの化合物は心血管障害の治療に有用であると述べられている。

Miyashita 他, Heterocycles 1990, 31, 1309-1314は、一般式:



(上式中、

Rはフェニルまたはメチルであり; R<sup>1</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、エチルカルボキシレートまたはフェニルである)の一連のピラゾロ[3, 4-d]ピリミジンの調製を記載している。しかし、有用性の説明は全く開示されていない。

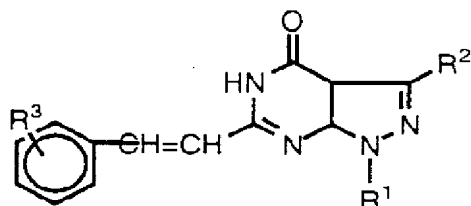
1988年1月14日に公開されたHamiltonのPCT出願W0 88/00192公開公報は、強心薬、CNS刺激薬、抗アレルギー薬、抗喘息薬または認識活性薬として有用であると述べられている一連の5-置換ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン誘導体を開示している。

1992年1月2日に公開されたBell他、欧州特許出願第0463756号公開公報は、心血管障害の治療に有用であると述べられている一連の5-(2, 5-二置換フ

フェニル)ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン-7-オンを開示している。

1974年11月12日発行のBreuerおよびTreunerの米国特許第3,847,

908号明細書は、式：



(上式中、

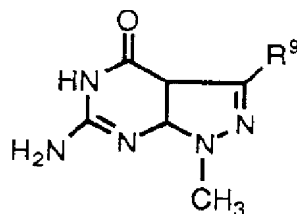
R¹は低級アルキル、シクロ低級アルキル、またはフェニル低級アルキルであり；

R²は水素または低級アルキルであり；そして

R³は水素、低級アルキル、ハロゲンまたはトリフルオロメチルである)

の化合物を開示している。より具体的に開示されているのは、1, 3-ジメチル-6-スチリルピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、1-シクロペンチル-6-(2-クロロスチリル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、1-シクロヘキシル-3-メチル-6-(スチリル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、および1, 3-ジエチル-6-(4-クロロスチリル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンである。それらの化合物は抗菌剤として有用であり、そして抗炎症性質と膜安定化性質を有すると言及されている。

1981年4月7日発行のMorrison他の米国特許第4,260,758号明細書は、式：



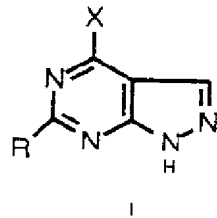
(上式中、R⁹は低級アルキル、フェニル、1もしくは複数のヒドロキシもしくは低級アルコキシにより置換されたフェニル、または

ピリジルから選ばれる)

の化合物の調製を開示している。しかし該化合物の有用性は開示されていない。

1967年3月14日発行のBurch のカナダ国特許第754,565 号明細書は、細菌増殖を抑制すると言われる4-置換-1-アルキル-6-(5-ニトロ-2-フリル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの調製の時の中間体として有用であると述べられている一連の4-置換-1-アルキル-6-(2-フリル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを開示している。

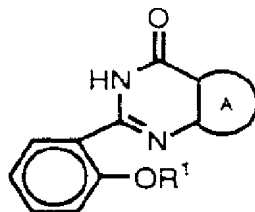
1973年11月13日発行のPodessa 他の米国特許第3,772,294 号明細書は、式 I :



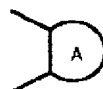
(上式中、Xはハロゲン原子、遊離のまたは置換されたヒドロキシル、アミノまたはメルカプト基を表し、そしてRは水素原子、低級アルキル、または置換されたもしくは非置換のアリール基を表す)

の化合物の調製方法を開示している。これらの化合物は、通風または他の状態に関連した尿酸過剰血症の治療に潜在的に有用であると開示されており、その上、Xがハロゲン原子を表す化合物は式 I を有する他の化合物の合成の際の中間体として有用であると述べられている。

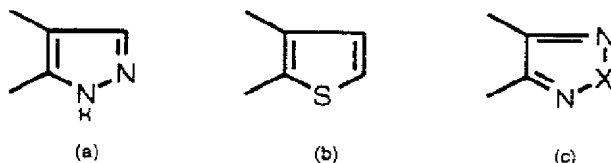
1998年6月23日出願の出願番号第370,494 号からの1991年12月24日発行のCoatesおよびRawlingsの米国特許第5,075,310 号明細書は、式 :



(上式中、



は次の式(a)、(b)または(c)の環であり：



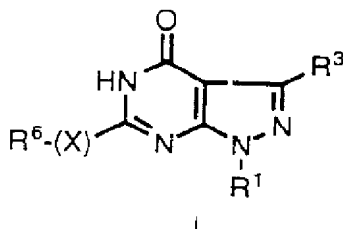
Xは酸素または硫黄であり；そして

R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、または1個～6個のフルオロ基により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである]

の化合物およびその医薬上許容される塩を開示している。具体的に開示されているのは、6-(2-プロポキシフェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4(5H)-オンである。これらの化合物は気管支拡張薬および血管拡張薬として有用であると述べられている。

#### 発明の要約

本発明は、式Iの化合物：



(上式中、

R<sup>1</sup>はtert-ブチルまたはシクロペンチルであり；

R<sup>3</sup>はメチル、エチルまたはフェニルメチルであり；

Xは-CH<sub>2</sub>-, -O-または-NH-であり；そして

R<sup>6</sup>はフェニルであるか；または低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ低級アルコキシ、4-モルホリニル-低級アルコキシ、5-テトラゾリル-低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル-



フェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個～3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが $-CH_2-$ である時には $R^6$ は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-低級アルキル-2-、3-、4-もしくは5-ピロリル、1-ピラゾリル、3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、任意の利用可能な炭素原子上で低級アルキルにより置換された3-、4-もしくは5-イソキサゾリル、2-チエニル、または3-チエニルである）；または医薬上許容されるその酸付加塩および／または水和物に関する。

式Iの化合物はc-GMP-PDE V 阻害活性を有することが判明したので、心不全および／または高血圧の治療に有用である。式Iの化合物は、ニトレートと併用すると、ニトレート誘発耐性を逆転または減少させるのに有用であり、従って更に狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞の治療に有用であろう。

好ましい式Iの化合物は、

$R^1$ 、 $R^3$ およびXが上記で定義した通りであり；そして

$R^6$ がフェニルであるか；または低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ低級アルコキシ、4-モルホリニル-低級アルコキシ、5-テトラゾリル-低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル-フェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個～3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが $-CH_2-$ である時には $R^6$ は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-低級アルキル-2-ピロリル、1-ピラゾリル、任意の利用可能な炭素原子上で低級アルキルにより置換された4-イソキサゾリル、2-チエニル、または3-チエニルである

ものである。

特に好ましい式 I の化合物は、

$R^1$ 、 $R^3$ およびXが上記で定義した通りであり；そして

$R^6$ がフェニルであるか；またはメトキシ、ヒドロキシ、カルボキシメトキシ、2-(4-モルホリニル)エトキシ、1-(5-テトラゾリル)メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチル、ニ

トロ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノメチルフェニルカルボニルオキシおよび1-イミダゾリルから成る群より選ばれた1個～3個の同一もしくは異なる置換基により置換されたフェニルであるか；またはXが $-CH_2-$ である時には $R^6$ は上記のものに加えて2-、3-もしくは4-ピリジニル、1-ピロリル、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル、ヒドロキシ、1-イミダゾリル、1-メチル-2-ピロリル、1-ピラゾリル、3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル、2-チエニル、または3-チエニルである化合物である。

更に特に好ましい式 I の化合物は、 $R^1$ がシクロペンチルであり； $R^3$ がエチルであり；そしてXおよび $R^6$ が上記で定義した通りであるものである。

本発明の好ましい化合物種は、

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン；および

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-アミノフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンである。

本発明は更に、医薬上許容される担体、助剤、希釈剤または賦形剤と共に式 I

の化合物を含んで成る医薬組成物に関する。

本発明はまた、哺乳生物においてcGMP-ホスホジエステラーゼ阻

害を果たす方法であって、式Iの化合物の有効量を前記生物に投与することを含んで成る方法に関する。

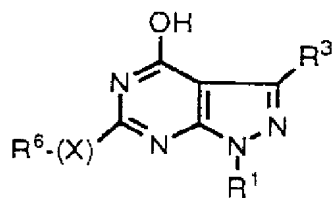
本発明は更に、哺乳生物において心不全および／または高血圧を治療する方法であって、式Iの化合物の有効量を前記生物に投与することを含んで成る方法に関する。

本発明は更に、哺乳生物においてニトレート誘発耐性を逆転または減少させる方法であって、式Iの化合物の有効量を、ニトレート療法を受けている前記生物に投与することを含んで成る方法に関する。

本発明は更に、哺乳生物において狭心症、うっ血性心不全および心筋梗塞を治療する方法であって、ニトレートと併用して、式Iの化合物の有効量を前記生物に投与することを含んで成る方法に関する。

#### 好ましい実施態様を含む具体的説明

式Iの化合物は、対応するエノール形との互変性平衡において存在することができる：



該化合物は優勢的にはケト形で存在すると思われ、本明細書中ではケト形として表されるけれども、本発明は両方の形態およびそれらの混合物を包含すると理解すべきである。

本明細書中で用いる「低級アルキル」という語は、1～約4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状炭化水素鎖を意味し、従って

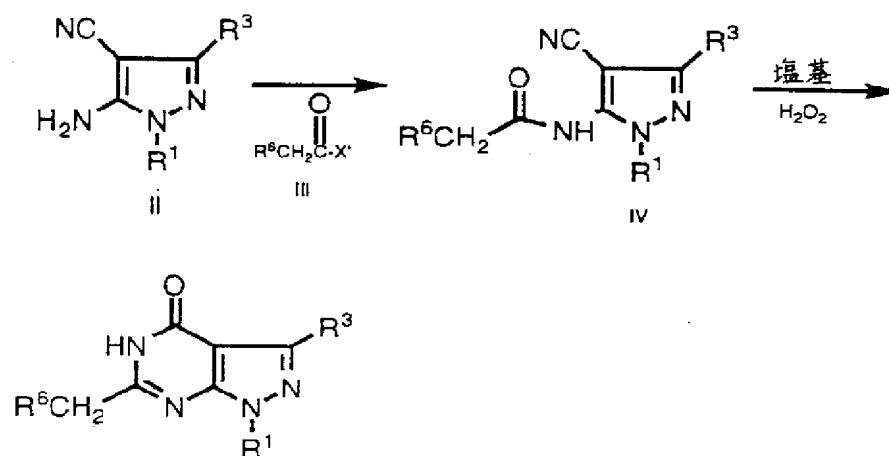
メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルなどを包含する。

本明細書中で用いる「低級アルコキシ」という語は、1～約4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキルオキシ置換基を意味し、従ってメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシなどを含む。

本明細書中で用いる「ハロゲン」、「ハロゲン化物」または「ハロ」という語は、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素を意味する。

Xが $-CH_2-$ である本発明の化合物の合成はスキームAに示される通りに要約することができる：

#### スキームA



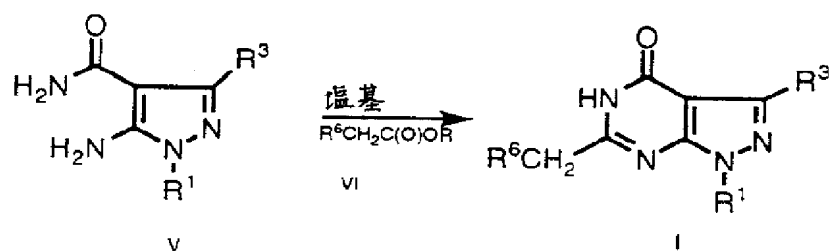
式IIの適当に置換された5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを、適当な塩基、例えばピリジンの存在下で、場合により適当な溶媒、例えばクロロホルムの存在下で、約0℃から約室温までの範囲の温度で、過剰の式IIIの適当に置換された酸クロリド（式中 $X'$ はハロゲン、好ましくは塩素である）で処理し、式IVのカルボキサミドを得る。あるいは、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド（DMF）中の過剰の式 $R^6CH_2COOH$ の酸またはその酸

付加塩、過剰の塩基、例えば水素化ナトリウム、および過剰の適当な縮合剤、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールの混合物を、式IIの5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルで処理することにより、式IVの化合物を調製することができる。次いで、式IVのカルボキサミドを、過剰の塩基、好ましくは水酸化ナトリウム、またはナトリウムメトキシドの存在下で、溶媒、例えば水、低級アルカノールまたは水／低級アルカノール混合物、好ましくは塩基としてナ

トリウムメトキシドを使う時にはエタノール中で、または塩基として水酸化ナトリウムを使う時には水／エタノール混合物中で、約0℃から使用溶媒または溶媒混合物の沸点までの範囲の温度で、過剰の過酸化水素で処理して、Xが $-\text{CH}_2-$ である式Iの化合物を得ることができる。

あるいは、Xが $-\text{CH}_2-$ である式Iの化合物はスキームBに示されるようにして調製することができる：

#### スキーム B

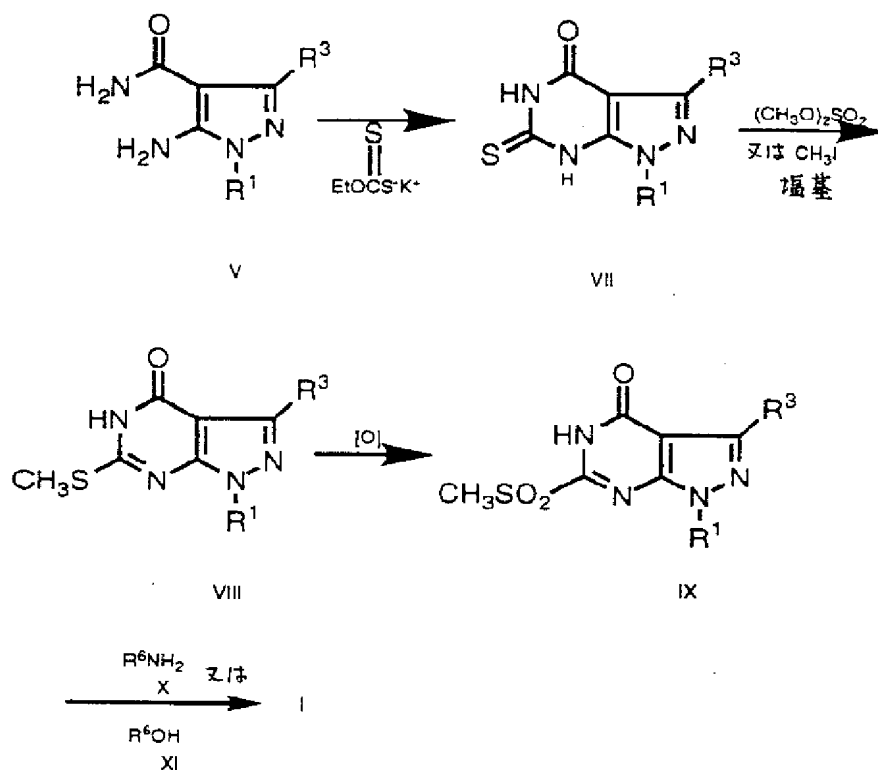


低級アルカノール溶媒、好ましくはエタノール中の、過剰の塩基、例えばアルカリ金属低級アルコキシド、好ましくはナトリウムエトキシドを、約室温から使用溶媒の沸点までの範囲の温度で、式Vの適当に置換された5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、および過剰の式VIの適当に置換されたエステル（Rは低級アルキル、好ましくはメチルまたはエチルである）で処理し、Xが

$-\text{CH}_2-$ である式Iの化合物を得る。

Xが $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ である式Iの化合物は、スキームCに示されるようにして調製することができる：

## スキーム C



式 V の適当に置換された 5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを、適当な有機溶媒、例えば N-メチル-2-ピロリジノン中で、約 80℃ から使用溶媒の沸点までの範囲の温度で、好ましくは約 150℃ ～ 約 160℃ の範囲の温度で、過剰の o-エチルキサンチン酸塩、例えばカリウム塩で処理して、式 VII の 6-チオオキソピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンを得る。次いで式 VII の化合物を、過剰の塩基、例えば  $\text{K}_2\text{CO}_3$  または水素化ナトリウムの存在下で、適当な有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、約 0℃ から約室温までの範囲の温度で、過剰の適当なメチル化剤、例

えばヨウ化メチルまたは硫酸ジメチルで処理して、式 VIII の 6-(メチルチオ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンを得ることができる。次いで式 VIII の化合物を、適当な溶媒、例えばクロロホルム中で、約室温の温度で、過剰の適当な酸化剤、例えば m-クロロペルオキシ安息香酸で処理して、式 IX の 6-(メチルスルホニル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンを得ることが

できる。後者の誘導体を、所望により過剰の塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下で、約室温から約190℃までの範囲の温度で、好ましくは約170℃～約190℃の範囲の温度で、過剰の式Xの $R^6NH_2$ 誘導体または過剰の $R^6OH$ 誘導体で処理すると、Xが $-O-$ または $-NH-$ である式Iの化合物が得られる。

化学技術の熟練者に周知であり且つ常用されている単純な化学変換を使って、式Iの化合物の官能基の変更を行うことができる。例えば、アリールエーテル誘導体の脱アルキルは対応するフェノール誘導体を与え、ホルムアルデヒドとジ低級アルキルアミンでのアリール誘導体の処理は対応するジ低級アルキルアミノメチル誘導体を与え、塩基の存在下でのメタンスルホニルクロリドでの式Iの化合物（式中Xは $-CH_2-$ でありそして $R^6$ はOHである）の処理は対応するメシレートを与え、そのメシレートを次いで1-アセチルイミダゾールまたはピラゾールで処理すると、Xが $-CH_2-$ でありそして $R^6$ が1-イミダゾリルまたは1-ピラゾリルである化合物を与え、ニトロ誘導体の接触還元は対応するアミンを与え、ハロゲン化低級アルキルスルホニルでのアミンのスルホニル化は対応する低級アルキルスルホンアミドを与え、そして縮合剤、例えばN, N'-カルボニルジイミダゾールの存在下でのフェノール類の酸処理は対応するエステルを与える。

式Iの化合物は、遊離塩基の形態と酸付加塩の形態の両方で有用

であり、両形態が本発明の範囲内である。酸付加塩は、しばしば使用に一層便利な形態であり、実際問題として塩形態の使用は要するに塩基形態の使用と本質的に等しい。酸付加塩を調製するのに用いることのできる酸としては、好ましくは、遊離塩基と化合させると医薬上許容される塩を生じるもの、即ち塩の薬用量において陰イオンが動物生体に比較的無害である塩を生じるものが挙げられ、その結果、遊離塩基に固有の有益な特性が、陰イオンに帰することのできる副作用によって損なわれない。本発明を実施するに際しては、遊離塩基形態、または塩酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩を用いるのが便利である。しかしながら、本発明の範囲内の別の適切な医薬上許容される塩は、他の無機酸および有機酸から得られるものである。塩基性化合物の酸付加塩は当業界で十分公知の標準手順により調製される。そのような標

準手順としては、適切な酸を含有する水性アルコール溶液に遊離塩を溶かしそして溶液を蒸発させることにより、または有機溶媒中で遊離塩基と酸を反応させることにより塩を単離する（この場合、塩はそのうち分離するか、または第二の有機溶媒で沈殿させる）か、あるいは溶液の濃縮により塩を生成させる方法が挙げられるが、これらに限定されない。塩基性化合物の医薬上許容される塩が好ましいが、酸付加塩は全て本発明の範囲内である。全ての酸付加塩は、例えば精製または同定のために塩が形成される場合、あるいは例えばイオン交換法により医薬上許容される塩を調製する際にそれが中間体として用いられる場合、のように特定の塩それ自体が中間生成物としてのみ所望される場合であっても、遊離塩基形態の供給源として有用である。

式IIの適当に置換された5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルと式Vの適当に置換された5-アミノ-1H-ピラゾ

ール-4-カルボキサミドは、いずれか一方が既知でありそして当業界で既知の手順により（例えば1994年3月15日発行の米国特許第5,294,612号明細書を参照のこと。その全内容が参考として本明細書中に組み込まれる）調製することができるか、または本明細書中の実施例に記載された手順により調製することができる。式IIIの酸クロリド、式VIのエステル、式Xの $R^6NH_2$ 誘導体および式XIの $R^6OH$ 誘導体は、商業的に入手可能であるか、あるいは当業界で既知の手順によりまたは本明細書中の実施例に記載の手順により調製することができる。

本発明の化合物の構造は、合成の仕方により、そして元素分析、赤外分光法、核磁気共鳴分光法および質量分析法のうちの1つまたは複数の方法により確立した。反応経過並びに生成物の正体および均質性は薄層クロマトグラフィー(TLC)、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)または気相-液相クロマトグラフィー(GLC)のうちの1つまたは複数の方法により評価した。

下記の実施例は本発明を更に説明するが、しかしながら本発明をそれに限定するものではない。全ての融点(m.p.)は摂氏度(°C)で与えられ、未補正の値である。



## 実施例 1

## (a)

氷浴中に入れたピリジン (100 ml) 中の 1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (8.2 g, 0.04 モル) の攪拌溶液に、フェニルアセチルクロリド (10.6ml, 0.08モル) を20分間に渡り滴下添加した。反応混合物をその状態で2時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をクロロホルム (200 ml) と水 (200 ml) の間に分配させた。有機層を分離し、減圧濃縮してオイルを与え、そのオイルを、ヘキサン/エーテル (1/1) を使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、エーテル/ヘキサンから再結晶した後、白色フレークとして 8.3 g (64%) の 1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-(フェニルメチルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール を得た。

## (b)

1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-(フェニルメチルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール (2.4 g, 7.4ミリモル)、エタノール (100 ml)、30%  $H_2O_2$  (4.5 ml, 40ミリモル)、NaOH (0.3 g, 7.5ミリモル) および水 (10ml) の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで1時間還流させた。追加の30%  $H_2O_2$  (2.5 ml) を添加し、混合物を更に1時間還流させた。真空中で溶媒を留去し、残渣を水 (25ml) と酢酸 (3 ml) で処理し、生成した黄色沈澱を濾過により収集し、水で洗浄し、そしてイソプロパノールから再結晶して、橙色針状晶として、0.79 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 175~176 °C を得た。

あるいは、次のようにして生成物を調製することもできる：

ナトリウム (2.12 g) をエタノール (145 ml) に溶かし、次いでそこに 1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (10 g, 45ミリモル)、次にフェニル酢酸エチル (2.8 g) を添加し、反応混合物を一晩還流させた。反応混合物を室温に冷却し、蒸発させ、残渣に水、次に 2 N HCl を加えた。生成物を濾過により収集し、酢酸エチルから再結晶して、10.5

2 g (73%) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンを得た。

## 実施例 2

### (a)

氷浴中に入れた 1-シクロペンチル-3-フェニルメチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (2.3 g, 8.6ミリモル)、 $\text{CHCl}_3$  (50ml) およびピリジン (20ml) の攪拌溶液に、 $\text{CHCl}_3$  (10ml) 中のフェニルアセチルクロリド (2.3 ml, 17.2ミリモル) の溶液を20分間に渡り添加した。反応混合物を氷浴中で3時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。真空中で溶媒を留去し、残渣を  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) と水 (50ml) の間に分配させ、有機層を分離した。有機層を濃縮して得られたガム状固体をイソプロパノールから再結晶して、白色針状晶として 1.1 g (88%) の 1-シクロペンチル-3-フェニルメチル-4-シアノ-5-(フェニルメチルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール、m.p. 166~168 °C を得た。

### (b)

エタノール (30ml) 中の 1-シクロペンチル-3-フェニルメチル-4-シアノ-5-(フェニルメチルカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール (1.1 g, 2.8ミリモル) の氷冷溶液に、30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2.5 ml)、次に水 (5 ml) に溶かした NaOH (100 mg) を添加した。反応混合物をその状態で1時間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌し

た後、蒸気浴上で3.5時間加熱し、最後にそれを室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して乾固せしめ、水 (25ml) と  $\text{CHCl}_3$  (50ml) の間に分配させた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、油状残渣をイソプロパノールから結晶化させて、234 mg (22%) の 1-シクロペンチル-3-フェニルメチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 204~206 °C を得た。

## 実施例 3

### (a)

1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (4.50 g, 0.022 モル)、ピリジン (5.21 g, 0.066 モル) および  $\text{CHCl}_3$  (75ml) の混合物を氷浴中で0.5 時間攪拌し、次いで  $\text{CHCl}_3$  (25ml) 中の3, 4-ジメトキシフェニルアセチルクロリド (9.44 g, 0.044 モル) を3時間に渡り添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で溶媒を留去し、残渣を  $\text{CHCl}_3$  (250 ml) と水の間に分配させた。層を分離し、水性層を  $\text{CHCl}_3$  (2 × 150 ml) で抽出し、有機層を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 中に溶かし、エーテルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてヘキサン/ $\text{CHCl}_3$  (10/1) から再結晶した後、白色針状晶として 1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-[(3, 4-ジメトキシフェニルメチル)カルボニルアミノ]-1H-ピラゾール を得た。

(b)

1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-[(3, 4-ジメトキシフェニルメチル)カルボニルアミノ]-1H-ピラゾール (1.0 g, 2.7ミリモル)、エタノール (500 ml) および  $\text{NaOCH}_3$  (0.3 g) の混合物に、30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (4 ml) を加えた。反応混合物を

室温で一晩攪拌し、追加の30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3 当量) を添加し、混合物を蒸気浴上で1 時間還流させた。出発物質がまだ残っていたので、更に3 当量の30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  を添加して4 時間還流させた。反応混合物を蒸発乾固せしめ、酢酸とエタノールで処理し、再び蒸発乾固せしめた。油状残渣をエタノールに溶かし、水を加え、その溶液を氷浴中で冷却した。生成した固体を濾過により集め、90℃で乾燥して、淡黄色固体として 0.3 g (30%) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3, 4-ジメトキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン・1/10 水和物、m.p. 148~149 °C を得た。

#### 実施例 4

(a)

氷浴中で冷却した4-ピリジン酢酸塩酸塩 (4.3 g, 25 ミリモル) と DMF (50ml) の混合物に  $\text{NaH}$  (1.0 g, 25 ミリモル, 鉱油中の60%分散液) を加えた。

得られた混合物を30分間攪拌し、次いでN, N'-カルボニルジイミダゾール (4.0 g, 24.6 ミリモル) を加え、その30分後に1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (4.1 g, 20 ミリモル) を加えた。反応混合物をその状態で4時間攪拌し、次いで室温で約2日間攪拌し、最後に蒸気浴上で2時間加熱した。反応混合物を濃縮して乾固せしめ、残渣に水 (50ml) と酢酸 (5ml) を加えた。この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) で抽出し、有機層を真空中で濃縮し、得られた残渣をエーテルから結晶化させ、次いでエーテルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、粘稠なオイルとして 2.8 g (35%) の 1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-[(4-ピリジニルメチル)カルボニルアミノ]-1H-ピラゾール を得た。

(b)

1-シクロペンチル-3-エチル-4-シアノ-5-[(4-ピリジニルメチル)カルボニルアミノ]-1H-ピラゾール (2.8 g, 8.6 ミリモル)、エタノール (50ml)、NaOCH<sub>3</sub> (1.0 g, 18 ミリモル) および30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4.5 ml) の混合物を室温で20分間攪拌し、次いで還流させながら3.5 時間加熱した。追加の30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 ml) を添加し、反応混合物を還流させながらもう2時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を CHCl<sub>3</sub> (100 ml) と10% 水性 NaHCO<sub>3</sub> (50ml) の間に分配させた。有機層を分離し、減圧濃縮し、残渣をシクロヘキサンから結晶化させ、固体を濾過により集めた。濾液を減圧濃縮し、残渣をエーテル→10% メタノール/エーテルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてエーテルから再結晶した後、420 mg の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ピリジニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 162~164 °C を得た。

#### 実施例 5

氷浴中に入れたベンゼン (10ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.0 g, 4.5ミリモル) の溶液にトリメチルアルミニウム (4.9 ml, トルエン中 2 M) を添加した。反応混合物

を室温で1時間攪拌した後、ベンゼン(25ml)中の1-(エトキシカルボニルメチル)ピロール(0.7 g)を添加し、そして反応混合物を一晩還流させた。それを冷却し、2 N HCl を加え、混合物を  $\text{CHCl}_3$  で抽出した(3×)。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をエーテルで粉砕し、エーテルから再結晶して、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピロリルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 170~172°Cを得た。

#### 実施例 6

ナトリウム球体(207 mg)をエタノール(15ml)に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.0 g)、次いで4-メトキシフェニルアセテート(1.62 g, 9 ミリモル)を添加した。反応混合物を16時間還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣に水を加え、生成物を濾過により収集し、エーテルから再結晶して、0.89 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 172~173°Cを得た。

#### 実施例 7

DMF(25ml)中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン(1.0 g, 2.8ミリモル)の溶液に97%NaH(264 mg)を加え、その20分後にプロパンチオール(0.65 g)を加えた。反応混合物を室温で0.5 時間攪拌し、次いで蒸気浴上で20時間加熱し、最後に油浴中で120 °Cで8時間加熱した。追加の97%NaH(264 mg)とプロパンチオール(0.77ml)を加え、反応混合物を130 °Cで32時間加熱した。それを氷水の中に注ぎ、酢酸を加え、生成した沈澱を濾過により収集し、乾燥し、そして酢酸エチルから再結晶した後、0.69 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 264~267 °C(分解)を得た。

#### 実施例 8

(a)

DMF(100 ml)中の4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(10 g, 0.06モル)

の溶液を、氷浴中に入れたDMF (60ml) 中の97% NaH (1.78 g, 0.072 モル) に添加した。反応混合物を0.5 時間攪拌し、次いでDMF (50ml) 中のクロロアセトニトリル (5.44 g, 0.072

モル) を添加した。反応混合物を室温で約2 日間攪拌し、真空中で溶媒を除去し、残渣を水とエーテルの間に分配させた。有機層を分離し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、12.2 g の4-(シアノメトキシ)フェニル酢酸メチルを得た。

(b)

ナトリウム球体 (600 mg) をエタノール (15ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.0 g) 、次いで4-(シアノメトキシ)フェニル酢酸メチル (1.85 g) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣に水を加えた。反応混合物を濾過し、濾液を2N HClで酸性にし、生成物を濾過により収集し、酢酸エチルから再結晶して、1-シクロペンチル-3-エチル-6-[4-(カルボキシメトキシ)フェニルメチル]ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 218 ~220 °Cを得た。

#### 実施例9

ナトリウム金属 (310 mg) をエタノール (75ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.1 g, 5ミリモル) と2-ピリジニル酢酸メチルエステル (1.52 g, 10ミリモル) を添加した。反応混合物を28時間還流させ、溶媒を減圧下で留去し、残渣を水 (50 ml) に溶かし、酢酸で酸性にした。この混合物をCHCl<sub>3</sub> (100 ml) で抽出し、溶媒を留去し、油状残渣をシクロヘキサンから結晶化せしめて0.85 gの粗生成物を得た。この粗生成物をエーテルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでシクロヘキサンから再結晶して、黄色結晶として1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-ピリジニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]

ピリミジン-4-オン、m.p. 120～122 °Cを得た。

#### 実施例10

##### (a)

97% NaH (3.56 g, 0.14モル) を DMF (100 ml) 中に懸濁し、そこに 4-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル (10 g, 0.06モル) を加えた。反応混合物を 0.5 時間攪拌した後、N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (11.2 g) を加え、反応混合物を室温で約 2 日間攪拌し、次いで蒸気浴上で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を水とエーテルの間に分配させ、層を分離し、水性層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、11.59 g (69%) の 4-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル酢酸メチルエステル を得た。

##### (b)

ナトリウム (414 mg) をエタノール (30ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0 g) と 4-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル酢酸メチルエステル (5.03 g, 18ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、溶媒を留去し、残渣に水を加え、次いで pH を 8～9 に調整するのに十分なだけの酢酸を加えた。分離した油状物をデカンテーションにより収集し、水と飽和 NaHCO<sub>3</sub> で処理した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した (2×)。水性層を追加の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 2N NaOH とブラインで洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得、この粗生成物をエーテルで粉碎し、濾過により集めた。粗生成物を数回の酸/塩基後処理により精製し、エーテルから再結晶した後、1.67 g の 1-シク

ロペンチル-3-エチル-6-[4-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニルメチル] ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン-4-オン、m.p. 136～137 °Cを得た。

#### 実施例11

##### (a)

4-(シアノメトキシ)フェニル酢酸メチルエステル(2.5 g, 12ミリモル)、 $\text{NaN}_3$ (0.87 g)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (0.72 g, 13ミリモル)およびDMF(20ml)の混合物を125℃で24時間加熱した。反応混合物を冷却し、水を加え、溶液を蒸発乾固させないようにして混合物を減圧下で蒸発させた。この手順を繰り返す(2回)、次いで水、2N HClを加えた。溶液から生成物が結晶化し、それを濾過により集め、水で洗浄し、風乾して、1.7 g(60%)の4-(5-テトラゾリルメトキシ)フェニル酢酸メチルエステルを得た。

(b)

ナトリウム(0.253 g)をエタノール(15ml)に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.813 g, 3.7ミリモル)と4-(5-テトラゾリルメトキシ)フェニル酢酸メチルエステル(17 g, 7.3ミリモル)を添加した。反応混合物を約2日間還流させ、冷却し、溶媒を真空中で留去した。残渣を水と酢酸で処理し、生成した沈澱を濾過により集め、60℃で真空乾燥した。次いで生成物を酢酸エチルに溶かし、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で抽出し(4×200 ml)、水性層を濃HClでpH 2.5に酸性化した。水性層を酢酸エチル(2×300 ml)で抽出し、有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた固体残渣を酢酸エチルから再結晶して、0.21 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-[4-(5-テトラゾリルメトキシ)フェニルメチル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン・2/5水和物、m.p. 240～

242℃を得た。

## 実施例12

(a)

DMF(100 ml)中の97%NaH(3.0 g, 0.12モル)の懸濁液を0.5時間攪拌し、そこにDMF(50ml)中のベンズイミダゾール(11.8 g, 0.1モル)を30分間に渡り添加し、次いでDMF(50ml)中のブromo酢酸エチル(20 g, 0.12モル)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ を加え、蒸発させた。残渣に水を加え、それを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した(3×200 ml)。有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで処理し、生成した白色固体を濾



過により集め、母液を減圧濃縮し、そして残渣を水から再結晶して、8.0 g の 1-(エトキシカルボニルメチル)ベンズイミダゾール、m.p. 63 ~ 64°C を得た。

(b)

ナトリウム (338 mg) をエタノール (30ml) に溶かし、1-(エトキシカルボニルメチル)ベンズイミダゾール (3.0 g, 14.7 ミリモル) と 1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.6 g) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸で処理した。生成した沈澱を母過により集め、水で洗浄して、1.96 g (75%) の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ベンズイミダゾリルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 256 ~ 259 °C を得た。

#### 実施例13

ナトリウム (0.11 g) をエタノールに溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.49 g, 2.21 ミリモル) を加え、10分後にエタノール (2 ml)

中の 3-ピリジニル酢酸エチルエステル (0.73 g) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、追加の 3-ピリジニル酢酸エチルエステル (0.35 g) を添加し、反応混合物を再び一晩還流させた。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶かし、酢酸で処理した (pH 7 にする)。混合物を  $\text{CHCl}_3$  (3 × 50ml) で抽出し、有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、蒸発させて淡黄色オイルを得た。このオイルをエーテルの添加により結晶化させ、生成物を母過により集め、エーテルで洗浄して、0.4 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-ピリジニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン を得た。

#### 実施例14

酢酸 (50ml) 中の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (2.68 g, 7.9 ミリモル) と 40% ジメチルアミン (5 ml) の懸濁液に 37% ホルムアルデヒド (5 ml) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで蒸気浴上で 100 °C で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣にエタノールを加え、そしてエタノールを

蒸発させた。残渣を、5%イソプロピルアミン/酢酸エチルを使って溶出させる調製用薄層クロマトグラフィーにより精製し、エーテルから再結晶した後、0.79 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3,5-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 164-166°Cを得た。

#### 実施例15

(a)

アセトニトリル(30ml)中のブromo酢酸エチル(20.9 g)の溶液を、アセトニトリル(220 ml)中の $K_2CO_3$ (27.6 g, 0.2 モル)と

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリン(13.3 g, 0.1 モル)の混合物に添加した。反応混合物を室温で約2日間攪拌し、次いで4時間還流させた後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をエーテルと水の間に分配させた。エーテル層を分離し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧濃縮して液体を得た。この液体をエーテル(200 ml)に溶かし、冷却し、そして $Et_2O \cdot HCl$ で処理して、12.5 g(77%)の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル酢酸エチルエステル塩酸塩を得た。

(b)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル酢酸エチルエステル塩酸塩(3.63 g)を水(100 ml)に溶かし、 $NaHCO_3$ で処理し、次いでエーテル(3×75ml)で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、薄黄色液体として3.02 gの1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル酢酸エチルエステルを得た。

(c)

ナトリウム(0.24 g)をエタノール(25ml)に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.09 g, 4.91ミリモル)に次いで1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル酢酸エチルエステル(2.15 g)を添加した。反応混合物を約2日間還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣を水と酢酸で処理した。生成したガムを $CHCl_3$ で抽出し(3×100

ml)、有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて黄色固体を得、その固体をエーテルで洗浄して0.6 gの粗生成物を得た。この粗生成物を同様な実験からの粗生成物と合わせ、その混合物を酢酸エチル／ヘキサン(1/1)を使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。上記のエーテル濾

液の濃縮からも追加の生成物を得、上述したようなカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分をプールし、エーテルから再結晶して、白色固体として1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 149~151 °Cを得た。

#### 実施例16

##### (a)

ブromo酢酸エチル(8.4 ml)を、アセトニトリル(150 ml)中の $\text{K}_2\text{CO}_3$ (20.7 g, 150 ミリモル)と1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリン(10.0 g, 75.08 ミリモル)の攪拌混合物に滴下添加し、反応混合物を室温で48時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をエーテルと水の間に分配させた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、蒸発させて、琥珀色液体として15.0 g(91%)の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル酢酸エチルエステルを得た。

##### (b)

ナトリウム(0.33 g)をエタノール(30ml)に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.54 g, 6.94ミリモル)に次いで、エタノール(5~10ml)中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル酢酸エチルエステル(3.04 g)を添加した。反応混合物を約2日間加熱して還流させ、溶媒を蒸発させ、得られたオイルを水で処理し、酢酸で中和した。生成した沈澱を $\text{CHCl}_3$ で抽出し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、蒸発させて琥珀色オイルを得た。このオイルを酢酸エチル／ヘキサン(1/1)を使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでアセトニト

リルから再結晶して、白色

結晶質固体として 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-キノリニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得た。

#### 実施例17

ナトリウム (0.68 g) をエタノールに溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.0 g, 13.5 ミリモル) に次いでグリコール酸エチル (2.8 g, 27 ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、エタノールを蒸発させ、そして残渣に水、次に 2N HCl を加えた。生成した沈澱を濾過により集め、飽和  $\text{NaHCO}_3$  の次に水で洗浄した。生成物を酢酸エチルから再結晶し、次いでエーテルから再結晶して、0.83 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 183~184 °C を得た。

#### 実施例18

(a)

-50°C に冷却した 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (1.0 g, 3.8 ミリモル)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) およびトリエチルアミン (0.77 g, 7.6 ミリモル) の混合物に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) 中のメタンスルホニルクロリド (0.44 g, 3.8 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と水を加え、有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濾過しそして真空中で濃縮して、1.28 g の粗生成物を得た。この粗生成物を同様な実験からのものと合わせ、合わせた混合物をエーテルから再結晶して (2 回)、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 138~140 °C を得た。

(b)

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピ

ラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (1.8 g, 15.3 ミリモル)、1-(メチルカルボニル)イミダゾール (640 mg, 5.8 ミリモル) および  $\text{CH}_3\text{CN}$  (36ml) の混合物を還流させながら6時間加熱した。溶媒を蒸発させ、氷水と飽和  $\text{NaHCO}_3$  を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濾過しそして蒸発させた。生成物を同様な実験からのものと合わせ、合わせた混合物を酢酸エチルから再結晶した。次いで生成物を 2N  $\text{HCl}$  で処理し、酢酸エチルで抽出し、水性層を  $\text{NaHCO}_3$  で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出液を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルから再結晶して、0.54 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-イミダゾリルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 252~253 °C を得た。

#### 実施例19

ナトリウム (1.19 g) をエタノール (85ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (5.7 g, 26 ミリモル) の次に3-メトキシフェニル酢酸メチル (10 g) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、室温に冷却し、溶媒を留去した。残渣に水を加え、2N  $\text{HCl}$  で処理し、生成した沈澱を濾過により集め、酢酸エチルから再結晶して、5.08 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 148~150 °C を得た。

#### 実施例20

$\text{DMF}$  (123 ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (4.49 g, 13ミリモル) の溶液に97%  $\text{NaH}$  (1.26 g) を加え、その20分後にプロパンチオール (2.96 g, 39ミリモル) を加えた。反応混合物を130 °Cで一晩加熱し、室温に冷却し、次いで氷水を加えた後、酢酸を加えた。生成した沈澱を濾過により収集し、エーテルから再結晶し、110 °Cと2 mmHgで乾燥した後、2.72 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 195~197 °C を得た。

## 実施例21

(a)

3-ヒドロキシフェニル酢酸 (10 g, 66ミリモル)、エタノール性HCl (160 ml) および  $H_2SO_4$  (1 ml) の混合物を一晩還流させた。溶媒を留去して、11.66 g (98%) の3-ヒドロキシフェニル酢酸エチルを得た。

(b)

DMF (50ml) 中の97 % NaH (1.75 g, 0.07モル) の懸濁液を15分間攪拌し、次いでDMF (25ml) 中の3-ヒドロキシフェニル酢酸エチル (5.4 g, 0.03 モル) を加えた。反応混合物を0.5 時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却し、N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (5.6 g, 0.03 モル) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで蒸気浴上で4時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を冷水とエーテルの間に分配させ、有機層を分離し、そして水性層をエーテルで抽出した。有機層を合わせ、 $MgSO_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。その粗生成物を酢酸エチルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4.64 gの 3-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル酢酸エチルエステル を得た。

(c)

ナトリウム (364 mg) をエタノール (30ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.75 g) の次にエタノール (7 ml) 中の 3-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニル酢酸エチルエステル (4.64 g) を添加した。反応混合物を約2日間還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣に水を加えた後、酢酸で処理した。該混合物を  $NaHCO_3$  で処理し、酢酸エチルで抽出し (2×300 ml)、有機層を合わせ、飽和  $Na_2CO_3$  の次にブラインで洗浄した。次いで有機層を  $MgSO_4$  上で乾燥し、濾過し、蒸発させて2.89 gの粗生成物を得た。その粗生成物をエーテルを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、75°Cおよび0.2 mmHgで乾燥した後、1.21gの 1-シクロペンチル-3-エチル-6-{3-[2-(4-モルホリニル) エトキシ] フェニルメチル}ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-

オンを得た。

#### 実施例22

ナトリウム球体 (1.0 g, 43.5 ミリモル) を還流中のエタノール (50ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.2 g, 10 ミリモル)、次いでエタノール (30ml) 中の1-メチルピロール-2-酢酸メチルエステル (3.06 g, 20ミリモル) を添加した。反応混合物をアルゴン下で一晩還流させ、室温に冷却し、蒸発乾固せしめた。残渣を水に溶かし、溶液を冷却し、生成した固体を濾過により収集して再生した出発物質を回収した。濾液を冷却し、生成した固体を濾過により集め、水でスラリーにし、2N HClで酸性にした。この混合物を冷却し、濾過により生成物を集め、110 °Cで真空乾燥して、1.2 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-メチル-2-ピロ

リルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 214.5 ~ 216 .5 °Cを得た。濾液を酢酸で酸性にし、生成物を濾過により集め、それを酢酸エチルから再結晶することにより、追加の生成物 (0.6 g) を得た。

#### 実施例23

(a)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン (5.15 g) の溶液を-50°Cに冷却し、トリエチルアミン (4.7 ml) の次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24ml) 中のメタンスルホニルクロリド (2.09 g, 18 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温に温め、3時間攪拌した。反応混合物にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と水を加え、層を分離し、水性層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過しそして蒸発させた。残渣をエーテル中に取り、分離したオイルをデカンテーションにより除去し、濾液を活性炭で処理し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をエーテルから再結晶し、そして75°Cおよび0.2 mmHgで乾燥して、1.58 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-4-メチルスルホニルオキシ-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、m.p. 114~116 °Cを得た。

(b)

97% NaH (0.158 g) を DMF (25ml) 中で15分間攪拌し、ピラゾール (0.372 g, 58 ミリモル) の次に 1-シクロペンチル-3-エチル-4-メチルスルホニルオキシ-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (1.22 g, 2.9 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、蒸気浴上で一晩加熱した。反応混合物に水を加え、次いで混合物を酸性にするのに十分な量の2N HClを加えた。この混合物を1.5時間置いて

おき、生成物を濾過により収集し、水で洗浄した。この生成物を50%酢酸エチル/ヘキサンを使って溶出させるシリカゲル上での調製用薄層クロマトグラフィーにより精製し、エーテルから再結晶し、75℃および0.2 mmHgで乾燥した後、0.26 gの 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(1-ピラゾリルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 130~131 °Cを得た。

## 実施例 24

(a)

4-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (15 g)、エタノール性HCl (200ml) およびH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml) の混合物を一晩還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと飽和NaHCO<sub>3</sub>の間に分配させ、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮して、15.35 g (90%) の 4-トリフルオロメチルフェニル酢酸エチルを得た。

(b)

ナトリウム (622 mg) をエタノール (45ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.0 g, 13.5 ミリモル) の次に4-トリフルオロメチルフェニル酢酸エチル (6.27 g, 27ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣に水を加え、次いで2N HClで処理した。生成物を濾過により集め、エーテルから再結晶し、110 °Cおよび0.2 mmHgで乾燥して、3.03 gの 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 212~213 °Cを得た。



## 実施例25

## (a)および(b)

-10~-15℃において90%  $\text{HNO}_3$  (95ml) に1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン(9.62 g, 30ミリモル)を添加した。反応混合物をその状態で1.5 時間攪拌し、次いで氷水の中に注いだ。生成した沈澱を濾過により収集し、酢酸エチルから再結晶し、100℃および0.2 mmHgで乾燥して、2.31 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 221~223℃を得た〔実施例25(a)とする〕。母液を合わせ、真空中で濃縮して、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンと1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンの混合物を得た〔実施例25(b)とする〕。

## 実施例26

DMF (50ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン(2.12 g, 5.8 ミリモル)を、触媒として10%パラジウム／炭素(200 mg)を使って55 psiで水素化した。反応混合物を

SUPERCCELL® (登録商標)を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶し、100℃および0.2 mmHgで乾燥した後、1.28 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-アミノフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン・1/4 水和物、m.p. 198~199℃を得た。

## 実施例27

## (a)

DMF (300 ml) 中の2-ヒドロキシフェニル酢酸(25 g, 0.16モル)の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56.7 g, 0.41モル)、次いでヨウ化メチ

ル(46.7 g, 0.32モル)を添加した。反応混合物を約3日間攪拌し、濾過し、濾

液を蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に取り、水、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、次いでブラインで洗浄し、次いで有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、26.4 g (92%) の 2-メトキシフェニル酢酸メチル を得た。

(b)

ナトリウム (590 mg) をエタノール (45ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.65 g, 12 ミリモル) の次に2-メトキシフェニル酢酸メチル (4.7 g, 26 ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣を水と2N HClで処理した。生成物を濾過により集め、酢酸エチルから再結晶して、2.23 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 145~146 °C を得た。

#### 実施例28

(a)

3-アセチル-4-オキソペンタン酸エチル (37.24 g, 0.2モル)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (14.6g, 0.21モル)、NaOAc (17.23 g, 0.21 モル) およびエタノール (500 ml) の混合物を4時間還流させた。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、水分を除去しながら残渣を酢酸 (12.61 g, 0.21 モル) とトルエン (300 ml) 中で6~6.5 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して黄褐色オイルを得た。このオイルは冷却すると結晶化した。生成物を濾過により収集し、エーテルで洗浄して、1.26 g の 3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル酢酸エチル、m.p. 180~182 °C を得た。エーテル濾液を濃縮し、残渣を69~81.5°C, 0.05 mmHg で蒸

留することにより追加の生成物を与え、合計31.18 g (85%) の生成物を得た。

(b)

ナトリウム球体 (0.23 g) を還流中のエタノール (50ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.1 g, 5ミリモル)、次いで3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル酢酸エチルエステル (1.83 g, 10ミリモル) を添加した。反応混合物をアルゴン下で72

時間還流させ、酢酸で酸性にし、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルで抽出し、エーテル層を水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ／エーテルから再結晶した後、黄色結晶質固体として0.65 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 179.5~180 °Cを得た。

#### 実施例29

氷浴中で冷却したピリジン (30ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-アミノフェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (1.3 g, 3.8ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (0.54ml, 3.8 ミリモル)、次いでメタンスルホンクロリド (0.52 g, 4.6 ミリモル) を添加した。反応混合物をそのまま3時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、粗生成物を濾過により収集した。この粗生成物を酢酸エチル中に取り、2N HClで洗浄し、濾過した。濾液を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過しそして蒸発させ、酢酸エチルから再結晶し、110 °Cおよび0.2 mmHgで乾燥した後、0.65 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-[4-(メチルスルホニルアミノ)フェニルメチル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 242~243 °Cを得た。

#### 実施例30

DMF (45ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-メトキシフェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (1.64 g, 4.6 ミリモル) の溶液を97% NaH (0.46 g, 19ミリモル) で処理し、次いで3-プロパンチオール (1.08 g, 14ミリモル) を加えた。反応混合物を130°Cで一晩加熱し、室温に冷却した。氷水の次に酢酸を加え、生成物を濾過により収集し、水で洗浄した。生成物を酢酸エチルから再結晶し、100 °Cおよび0.2 mmHgで乾燥させた後、1.27 g (82%) の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 191~193 °Cを得た。

#### 実施例31

ナトリウム (414 mg) をエタノール (45ml) に溶かし、1-シクロペンチル-

3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2 g, 9ミリモル) に次いで3-チエニル酢酸エチル (3.1 g, 18 ミリモル) を添加した。反応混合物を約2日間還流させ、溶媒を蒸発させ、そして残渣を水、次に希HClで処理した。生成物を濾過により集め、酢酸エチルから再結晶し、100 °Cおよび0.2 mmHgで乾燥させた後、1.25 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-チエニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 210~211 °Cを得た。

#### 実施例32

ナトリウム (414 mg) をエタノール (45ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2 g, 9ミリモル) に次いで2-チエニル酢酸エチル (3.1 g, 18 ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、室温に冷却し、エタノールを蒸発させた。残渣に水、次に2N HClを

加え、生成物を濾過により集め、水で洗浄した。生成物を酢酸エチルから再結晶し、90°Cおよび0.2 mmHgで乾燥させた後、1.19 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-チエニルメチル)ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 173~174 °Cを得た。

#### 実施例33

(a)

氷浴中で冷却したエタノール (200 ml) 中の4-クロロメチル安息香酸 (17.1 g, 0.1 モル) の溶液に、ジエチルアミン (32.2 g, 0.44モル) を20分間に渡り滴下添加した。反応混合物を17時間還流させ、室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を1N NaOH (50ml) 中に溶かし、エーテル (50~100 ml) で抽出し、水性層を2N HClでpH 3に酸性化した。水性層を蒸発させ、残渣をエタノールで処理し、濾過し、エタノールを蒸発させた。残渣をイソプロピルアルコールから再結晶して (3回)、13.54 gの4-ジエチルアミノメチル安息香酸塩酸塩、m.p. 189~191 °Cを得た。

(b)

4-ジエチルアミノメチル安息香酸塩酸塩 (360 mg, 1.5 ミリモル)、N, N'-フェニルカルボニルジイミダゾール (264 mg, 1.5 ミリモル) およびジオキサン (20 ml) の混合物を油浴中で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (500 mg, 105 ミリモル) とジオキサン (100 ml) を加え、反応混合物を100 °Cで一晩加熱した。それを冷却し、溶媒を蒸発させ、水と酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分離し、次いで2N HCl (4 × 150 ml) で洗浄した。水性層を合わせ、濃NH<sub>4</sub>OH で処理し、次いで酢酸エチルで抽出した (2回)。酢酸エ

チル層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。この粗生成物を同様な実験からの粗生成物と合わせ、合わせた混合物をエーテルから再結晶して、0.46 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-{4-[4-(ジエチルアミノメチル)フェニルカルボニルオキシ]フェニルメチル}ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 143~145 °Cを得た。

#### 実施例34

DMF (300 ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンと1-シクロペンチル-3-エチル-6-(3-ニトロフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オンの混合物 (7.1 g, 19 ミリモル) を10%パラジウム/炭素 (700 mg)

の存在下で55 psiで水素化した。反応混合物をSUPERCELL ® (登録商標) を通して濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。この粗生成物を別の2回の同様な実験からのものと合わせ、合わせた混合物を酢酸エチルから再結晶し、次いで50%酢酸エチル/ヘキサンを使って溶出させるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルから再結晶して、1.11 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(2-アミノフェニルメチル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 190~192 °Cを得た。

#### 実施例35

(a)

4-ジメチルアミノフェニル酢酸 (10 g, 56ミリモル)、エタノール性HCl (160 ml) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml) の混合物を一晚還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣に酢酸エチルと希 $\text{NH}_4\text{OH}$ を加え、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させて、8.32 g (72%) の 4-ジメチルアミノフェニル酢

酸エチルを得た。

(b)

ナトリウム (920 mg) をエタノール (67ml) に溶かし、4-ジメチルアミノフェニル酢酸エチル (8.32 g, 40ミリモル) の次に1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (4.44 g, 20ミリモル) を添加し、反応混合物を約2日間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、エタノールを蒸発させ、残渣に水を加えた。生成物を濾過により集め、水で洗浄し、酢酸エチルから再結晶し (2回)、100 °C および0.2 mmHgで乾燥した後、3.41 g の 1-シクロペンチル-3-エチル-6-(4-ジメチルアミノフェニルメチル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 225~226 °Cを得た。

### 実施例36

(a)

THF (5 ml) 中の4-(1-イミダゾリル)ベンズアルデヒド (5.08 g, 29.5ミリモル) とメチル (メチルチオ) メチルスルホキシド (2.57 g, 21ミリモル) の混合物を40% TRITON® B (3 ml) / メタノール溶液で処理した。反応混合物を4時間還流させ、追加のメチル (メチルチオ) メチルスルホキシド (1.09 g, 8.5 ミリモル) を添加し、反応混合物を更に2時間還流させた。反応混合物を室温に冷却した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を加え、有機層を水、次にブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をエタノール性塩酸 (180 ml) 中に取り、そして16時間還流させた。反応混合物を冷却し、エタノールを蒸発させ、残渣を水 (200 ml) で処理し、酢酸エチル (250 ml) で抽出した。水性層を希 $\text{NH}_4\text{OH}$ で処理し、酢酸エチルで抽出した (2回)

。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、 $\text{H}_2\text{O}$ 過し、蒸発させて粗生成物を得た。この粗生成物を酢酸

エチル中に取り、25%亜硫酸水素ナトリウムの次にブラインと共に振盪した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、 $\text{H}_2\text{O}$ 過し、蒸発させて、1.93 gの4-(1-イミダゾリル)フェニル酢酸エチルを得た。

(b)

ナトリウム (193 mg) をエタノール (25ml) に溶かし、1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.93 g, 4.2 ミリモル) の次に、エタノール (7 ml) 中の4-(1-イミダゾリル)フェニル酢酸エチル (1.93 g, 8.4 ミリモル) を添加した。反応混合物を一晩還流させ、エタノールを蒸発させ、残渣に水を加えた。この混合物を冷却し、粗生成物を $\text{H}_2\text{O}$ 過により集めた。粗生成物を1N HClと共に攪拌し、塩酸塩としての生成物を $\text{H}_2\text{O}$ 過により集めた。この塩酸塩を希 $\text{NH}_4\text{OH}$ で処理し、生成した沈澱を $\text{H}_2\text{O}$ 過により集め、酢酸エチルから再結晶し、100 °Cおよび0.2 mmHgで乾燥した後、0.4 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-[4-(1-イミダゾリル)フェニルメチル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン、m.p. 232~234 °Cを得た。

#### 実施例37

(a)

エタノール (500 ml) 中の(1-エトキシエチリデン)マロノニトリル (68 g, 0.5 モル) とtert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (62.3g, 0.5モル) の混合物にトリエチルアミン (70ml, 0.5 モル) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却し、生成物を $\text{H}_2\text{O}$ 過により集め、エーテルで洗浄して、85.9 gの1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル · 2/3  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ を得た。母液を濃縮しそして残渣をエタノールから再結晶することにより、追加の46.2 gの所望の生成物が

得られた。

(b)

1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル・2/3 Et<sub>3</sub>N-HCl (38 g, 0.12モル)と水(250 ml)の混合物を85℃で加熱した。反応混合物から沈澱した生成物を濾過により集め、90℃で乾燥して、23.25 gの1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、m.p. 156~157℃を得た。

(c)

0℃に冷却した水(200 ml)、エタノール(120 ml)およびKOH(37 g, 0.56モル)の混合物に、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(89.1 g, 0.786モル)、次に1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(20.0 g, 0.112モル)を添加した。反応混合物を4時間攪拌し、生成物を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥して、白色針状晶として20.64 g(94%)の1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、m.p. 195~196℃を得た。

(d)

1-tert-ブチル-3-メチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.0 g, 5.1ミリモル)、フェニル酢酸エチル(1.67 g, 10.2ミリモル)、NaOCH<sub>3</sub>(1.74 g, 31ミリモル)およびエタノール(50ml)の混合物を約3日間還流させた。反応混合物を蒸発乾固せしめ、残渣を水で処理し、次いで酢酸で酸性にした。生成物を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥して、0.53 g(35%)の1-tert-ブチル-3-メチル-6-(フェニルメチル)ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-4-オン・1/5水和物、m.p. 196~197℃を得た。

### 実施例38

(a)

1-シクロペンチル-3-エチル-5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(4.6 g, 20.7ミリモル)、o-エチルキサントゲン酸カリウム塩(6.4 g, 40ミリモル)およびN-メチル-2-ピロリジノン(15ml)の混合物を150~160℃で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、水を加え、混合物を濾過した。濾液を活性炭で処理し、次いで酢酸で酸性にした。生成した沈澱を濾過に



より集め、水で洗浄し、90～95℃で乾燥して、4.7 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(チオキソ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 249～251 °Cを得た。

(b)

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(チオキソ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (5.2 g, 19.6 ミリモル)、DMF (50ml) および  $K_2CO_3$  (2.76 g, 20ミリモル) の混合物を周囲温度で25分間攪拌し、次いで硫酸ジメチル (3.88ml, 40ミリモル) を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いで冷水の中に注いだ。生成物を濾過により収集し、水で洗浄し、シクロヘキサン/エーテルから再結晶し、次いで70～75℃で真空乾燥して、4.6 gの1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルチオ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 200～202 °Cを得た。

あるいは、次のようにして生成物を調製することができる：DMF (250 ml) 中の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(チオキソ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (23.4 g, 0.09モル) の攪拌混合物にNaH (4.0 g, 0.1モル, 鉱油中の60%分散液) を加えた。得られた混合物を氷浴中で冷却し、次いでヨウ化メチル (6.3 ml, 0.1 モル) を20分間に渡り滴下添加し、この混合

物を3時間攪拌した。反応混合物を水 (400 ml) の中に注ぎ、生成した沈澱を濾過により集め、水の次にヘキサンで洗浄し、次いで80～85℃で真空オーブン中で乾燥して、18.6 g (74%) の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルチオ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 203～205 °Cを得た。

(c)

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルチオ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (4 g)、 $CHCl_3$  (100 ml) および m-クロロペルオキシ安息香酸 (10.3 g) の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を飽和水性  $NaHCO_3$  (100 ml) で抽出し、 $CHCl_3$  層を  $MgSO_4$  上で乾燥し、濾過し、濃縮して乾固せしめた。油状残渣は放置しておくで結晶化し、その結晶をシクロヘキサンから再結晶し、70～75℃で真空乾燥して、1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルスル

ホニル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. > 300 °Cを得た。

(d)

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルスルホニル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (2.3 g, 7.4ミリモル)とアニリン (1.2 g, 13ミリモル)の混合物を180 ~ 190 °Cで3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、室温で一晩置いておいた。反応混合物にエーテルを加え、生成物を濾過により集め、エーテルで洗浄し、80~85°Cで真空オーブン中で乾燥して、粗生成物を得た。この粗生成物を飽和NaHCO<sub>3</sub> (25ml)で処理し、不溶性物質を濾過により集め、熱いイソプロパノールに溶かし、活性炭で処理し、真空中で濃縮した。残渣をエーテルから結晶化させ、真空オーブン中で80~85°Cで乾燥して、0.58 g (25%)の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルアミノ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジ

ン-4-オンを得た。

#### 実施例39

1-シクロペンチル-3-エチル-6-(メチルスルホニル)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン (3 g, 9.6ミリモル)、フェノール (6 g, 64ミリモル)および NaH (0.5 g, 12.8ミリモル, 鉱油中の60%分散液)の混合物を170 ~ 175 °Cで5時間加熱した。反応混合物を水 (50ml)の中に注ぎ、CHCl<sub>3</sub> (100 ml)で抽出した。CHCl<sub>3</sub>層を真空中で濃縮し、残渣を10%エーテル/ヘキサンを使って溶出させるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として2.1 g (68%)の1-シクロペンチル-3-エチル-6-(フェニルオキシ)ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-オン、m.p. 175~177 °Cを得た。

#### 生物学的試験結果

標準生物学的試験法において、式Iの化合物はc-GMP-PDE V (正式名は c-GMP-PDE I) 阻害活性を有することが判明し、従って心不全や高血圧の治療において有用である。式Iの化合物は、ニトレートと併用した時、ニトレート誘発耐性を逆転または減少させるのに有用であり、従って狭心症、うっ血性心不全および心

筋梗塞の治療において有用であろう。

哺乳類細胞においてサイクリックヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)の多様なイソ酵素形態が同定されている。それらのイソ酵素はサイクリックアデノシンーリン酸(cAMP)および/またはサイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)を、多分生物学的に不活性であろう5'-ヌクレオチドリリン酸に加水分解する。血管平滑筋中の細胞内cGMPの上昇は筋肉の緊張の低下を引き起こす一連の現象のカスケードを開始させ、その一方で腎管細胞cGMPの上昇はナトリウム

ウム排泄増加と利尿を刺激する。血管平滑筋および腎細胞は、cGMPの加水分解について低い $K_m$  ( $1 \mu M$ )を有するホスホジエステラーゼイソ酵素を含有する。このイソ酵素はcGMP-PDEまたはcGMP-PDEV(これは150-200 mMの酢酸ナトリウム濃度で最初のPDE活性ピークにおいてアニオン交換セファロース樹脂から溶出したため、正式にはcGMP-PDE Iと命名された)と呼ばれている。従って、cGMP-PDEイソ酵素の阻害は、cGMPの増加が全末梢血管抵抗の低下並びにナトリウム排泄増加と利尿の刺激を引き起こし得る、実行可能な細胞レベル下機構である。cGMP-PDE阻害剤の開発は、心不全や高血圧の治療に有用な薬剤を開発するためのアプローチを意味する。例えば、cGMP-PDEに対して高い阻害活性を有する化合物は、血圧を下げそしてナトリウム排泄増加と利尿を誘導すると予想される。

本発明の代表的化合物のcGMP-PDE V阻害活性を次の手法により証明した。

様々な動物種と人間の心血管組織(心臓および大動脈)から、Silver他, Sec. Messeng. Phos. 13:13-25, 1991によって記載された通りにアニオン交換およびアフィニティークロマトグラフィーによりcGMP-PDEおよび他のPDE イソ酵素を単離し、そして本質的にはThompson他, Adv. Cyclic Nucleotide Res. 10:69-92により記載された通りに試験化合物の存在下および不在下でのPDE 活性を測定した。PDE 阻害剤としての化合物の効力および選択性を測定するために、 $10 \mu M$ の濃度でのサイクリックヌクレオチド加水分解に対する効果について試験化合物をスクリーニングした。PDE 活性の $\geq 50\%$ 阻害が観察されるならば、 $IC_{50}$ 値(PDE 活性の50%減少を引き起こす化合物の濃度)および対応する95%信頼区間を誘導する。 $IC_{50}$ 値は、Tallarida とMurray, Manual of Pharmacologic Calculations

with Computer Programs, Procedure 8, Graded Dose-response,

14-19 頁, Springer-Verlag, New York, 1981 により記載された通りに濃度-応答曲線から算出する。

下記の表は、本発明の代表的化合物の試験から得られた結果を要約する。

実施例No.	記載の $\mu$ M における阻害率又は $IC_{50}$ (nM)
	cGMP-PDE V
1 (b)	10
2 (b)	9% (1 $\mu$ M)
3 (b)	22
4 (b)	650
5	310
6	23
7	19
8 (b)	1200
9	540
10(b)	270
11(b)	310
12(b)	39% (1 $\mu$ M) 又は 17% (0.1 $\mu$ M)
13	660
14	77% (10 $\mu$ M) 又は 28% (1 $\mu$ M)
15(c)	1770
16(b)	90% (10 $\mu$ M) 又は 32% (1 $\mu$ M)
17	61% (10 $\mu$ M) 又は 20% (1 $\mu$ M)
18(b)	33% (1 $\mu$ M)
19	33

表 ( 続 き )

実施例No.	記載の $\mu$ M における阻害率又は $IC_{50}$ (nM)
	cGMP-PDE V
20	86
21(c)	420
22	300
23(b)	33% ( 1 $\mu$ M )
24(b)	180
25(a)	76
26	8.7
27(b)	73% ( 1 $\mu$ M ) 又は 25% ( 1 $\mu$ M )
28(b)	48% ( 1 $\mu$ M )
29	94% ( 0.1 $\mu$ M ) 又は 77% ( 0.1 $\mu$ M )
30	73% ( 1 $\mu$ M ) 又は 43% ( 0.1 $\mu$ M )
31	30
32	89% ( 1 $\mu$ M ) 又は 58% ( 0.1 $\mu$ M ) 又は 24% ( 0.01 $\mu$ M )
33(b)	56% ( 0.01 $\mu$ M )
34	78% ( 1 $\mu$ M ) 又は 45% ( 0.1 $\mu$ M )
35	53% ( 1 $\mu$ M ) 又は 34% ( 0.1 $\mu$ M )
36(b)	62% ( 1 $\mu$ M ) 又は 26% ( 0.1 $\mu$ M )
37(d)	78% ( 1 $\mu$ M ) 又は 36% ( 0.1 $\mu$ M )
38(d)	270
39	74% ( 1 $\mu$ M ) 又は 33% ( 0.1 $\mu$ M )

本発明の代表的化合物の抗高血圧活性を次の方法により証明した。

自発性高血圧ラット (SHR) をペントバルビタールナトリウム (50mg/kg、

ip)で麻酔し、それぞれ薬剤投与用と動脈圧および心拍数の記録用に下大静脈と腹部大動脈にカテーテルを装着した。手術から2日回復後、意識のあるSHRにおいて3回のベースライン血圧測定を5分間隔で実施した。次いで試験しようとする化合物または賦形剤を用量依存形式で(0.3~10mg塩基/kg)静脈内投与し、その間継続的にポリグラフ上に動脈圧を記録した。各用量の試験化合物の投与から5分後に平均動脈圧応答を測定し、次の用量を累積用量形式で投与した。試験化合物の各用量に対する応答を、3回のベースライン測定の平均からの差として算出した。

下記の表は、本発明の代表的化合物の試験から得られた結果を要約する。

実施例No.	SHR iv 記載のmg/kgでの平均動脈圧 の変化率またはED <sub>25</sub> (mg/kg)	
1 (b)	-15% (1 mg/kg) 又は -29% (30mg/kg)	
6	8.4 又は -30% (10mg/kg)	
7	4.6	
10(b)	-17% (10mg/kg)	
11(b)	-4% (10mg/kg)	
19	11.0 又は -21% (10mg/kg)	
20	10.1 又は -23% (10mg/kg)	
24(b)	-8% (10mg/kg)	
25(a)	-5% (10mg/kg)	
26	4.2 又は -46% (10mg/kg) 又は -56% (10mg/kg, po)	
33(b)	9.3 又は -27% (10mg/kg)	

ニトレート誘発耐性の逆転または減少における本発明の代表的化合物の活性は次の方法により証明することができる：

高用量のニトログリセリン (100 mg/kg、s.c.、連続3日間に渡り3回/日) の繰り返し投与により、自発性高血圧ラット (17~25

週齢) をニトログリセリン耐性にする。耐性を確かめるために、チャレンジ量のニトログリセリンを1~300 µg/kgの範囲の用量で静脈内投与し、各用量についての平均動脈圧 (MAP) の最大変化を記録する。チャレンジ量のニトログリセリンを投与する5~10分前に、耐性ラットのグループを本発明の化合物 (耐性前処置グループ) または賦形剤 (0.05 N NaOH) (耐性賦形剤前処置グループ) の静脈内投与により前処置する。非耐性ラットへのチャレンジ量のニトログリセリ

ンの投与（非耐性グループ）は、10～40 mmHg の範囲のMAPの用量依存型低下を引き起こす。耐性賦形剤前処置グループへのチャレンジ量のニトログリセリンの投与は、高血圧応答の有意な減少を引き起こす。本発明の化合物で前処置されている耐性ラット（耐性前処置ラット）へのチャレンジ量のニトログリセリンの投与は、様々な程度の高血圧応答の回復をもたらすだろうと期待される。従って、非耐性グループについて並びに耐性賦形剤前処置グループおよび耐性前処置グループについて用量－MAP曲線の下面積を計算する。次いで下記の通りにニトレート誘発耐性の逆転率を計算する：

$$\text{逆転率} = \left( \text{AUC}_{\text{tol-pretreated}} - \text{AUC}_{\text{tol-veh}} \right) / \left( \text{AUC}_{\text{nontol}} - \text{AUC}_{\text{tol-veh}} \right) \times 100$$

ここで、 $\text{AUC}_{\text{nontol}}$ ＝非耐性グループについての用量－MAP曲線下面積。

$\text{AUC}_{\text{tol-veh}}$ ＝耐性賦形剤前処置グループについての用量－MAP曲線下面積。

$\text{AUC}_{\text{tol-pretreated}}$ ＝耐性前処置グループについての用量－MAP曲線下面積。

100 %またはそれより大きい逆転率はニトレート誘発耐性の完全な逆転を表し、一方で0 %の逆転率はニトレート誘発耐性の逆転が全

く起こらなかったことを表す。

実施例	用量 (mg/kg)	ニトログリセリン 誘発耐性の逆転率 (%)
6	1.0	69
	3.0	140
7	0.3	46
	1.0	45

本発明の化合物は、当業界で公知である常用の製薬法により医薬用途のために調合することができる。すなわち、固体または液体形態での経口投与用、非経口投与用、局所投与用、又はエアゾール吸入投与用などに、本発明の化合物または

それらの医薬上許容される塩を、1または複数の生理学的に許容される担体、補助剤、希釈剤または賦形剤と一緒に含んで成る医薬組成物を処方することにより調合することができる。

経口投与用の固体組成物としては、圧縮錠、ピル、粉剤及び顆粒剤が挙げられる。このような固体組成物では、活性化合物を少なくとも1つの不活性希釈剤、例えばデンプン、炭酸カルシウム、ショ糖または乳糖と混ぜ合わせる。これらの組成物は不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等を含有することもできる。

経口投与用の液体組成物としては、当業界で常用される不活性希釈剤、例えば水や液体パラフィンを含む医薬上許容される乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。不活性希釈剤の他に、このような組成物は補助剤、例えば湿潤剤および懸濁剤、並びに甘味剤、矯味剤、香料および保存剤を含有してもよい。本発明によれば、経口投与用組成物は、希釈剤または賦形

剤を用いる場合も用いない場合も、上記の活性成分を含む吸収性材料（例えばゼラチン）のカプセル剤を包含する

非経口投与用の本発明の製剤は、無菌の水性、水性-有機性および有機性の溶液、懸濁液および乳濁液を包含する。有機溶剤または懸濁媒の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油、並びに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。これらの組成物は補助剤、例えば安定剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有してもよい。

局所投与用またはエアゾール吸入投与用の本発明の製剤としては、製薬上許容される賦形剤（ビヒクル）、例えば水、水性アルコール、グリコール、油性溶液または油中水型乳液等の中に本発明の化合物を溶解または懸濁させたものが挙げられる。

所望により、本発明の化合物は更に、例えばポリマーマトリックス、リポソーム及び微小球のような徐放性または標的指向性デリバリーシステムの中に組み込むことができる。



このような組成物中の活性成分の割合は、適切な用量が得られるように変えることができる。特定の患者への投与量は、以下のような判定基準を用いて臨床医の判断により変動的である：投与経路、治療期間、患者の体重および身体状態、活性成分の効力並びにそれに対する患者の応答。したがって、活性成分の有効投与量は、全ての判定基準を考慮した後で、そして患者のために臨床医が下す最善の判断により、容易に決定することができる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/02971

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : C07D 239/70; A61K 31/505 US CL : 544/262; 514/258 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/262; 514/258  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 3,211,731 (SCHMIDT ET AL.) 12 October 1965, see entire document.	1-36
Y	US, A, 3,165,520 (SCHMIDT ET AL.) 12 January 1965, see entire document.	1-36
A	US, A, 3,732,225 (BREUER ET AL.) 08 May 1973, see entire document.	1-36
A	US, A, 3,350,397 (BURCH) 31 October 1967, see entire document.	1-36
A	US, A, 3,211,732 (SCHMIDT ET AL.) 12 October 1965, see entire document.	1-36
A	US, A, 3,847,908 (BREUER ET AL.) 12 November 1974, see entire document.	1-36
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 JUNE 1996		Date of mailing of the international search report 25 JUL 1996
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer MATTHEW J. CRUMBLING Telephone No. (703) 308-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/02971

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 3,772,294 (PODESVA ET AL.) 13 November 1973, see entire document.	1-36
A	US, A, 5,075,310 (COATES ET AL.) 24 December 1991, see entire document.	1-36
Y	US, A, 5,294,612 (BACON ET AL.) 15 March 1994, see entire document.	1-36

---

フロントページの続き

(72)発明者 シング, バルデブ  
アメリカ合衆国, ペンシルバニア 19426,  
カレッジビル, グラド ウェイ 316ア  
ー  
ル